

Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire

P. Tomasini, F. Barlesi, C. Mascoux

La meilleure connaissance des mécanismes biologiques sous-tendant le développement du cancer bronchique a abouti au développement de nouvelles familles de traitements systémiques. L'ajout de ces nouvelles thérapies moléculaires ciblées à l'arsenal thérapeutique des cancers bronchiques a permis une nette amélioration du pronostic des patients, et ce avec un meilleur profil de tolérance que la chimiothérapie standard. Dans cet article, nous recensons les traitements qui ciblent des anomalies moléculaires des cancers pulmonaires. Parmi ces molécules, plusieurs familles thérapeutiques peuvent être individualisées : les traitements anti-angiogéniques, les inhibiteurs des signaux de prolifération et l'immunothérapie.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Cancer bronchique ; Thérapie ciblée ; Anti-angiogéniques ; Immunothérapie

Plan

■ Introduction	1
■ Anti-angiogéniques	1
Bévacizumab	2
Autres anti-angiogéniques	2
■ Inhibiteurs des signaux de prolifération	3
Mutations de l'« epidermal growth factor receptor »	3
Réarrangements du gène « anaplastic lymphome kinase » (<i>ALK</i>)	4
Autres cibles moléculaires	4
Tests des biomarqueurs pour la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules	4
Cancers bronchiques à petites cellules	5
■ Immunothérapie	5
Anti-« cytotoxic T lymphocyte antigen 4 »	5
Anti-« programmed cell death 1 »	6
Anti-« programmed cell death ligand 1 »	6
Toxicité	6
Perspectives	6
■ Conclusion	7

■ Introduction

Jusqu'à récemment, l'arsenal thérapeutique contre les cancers bronchiques comptait la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Depuis, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension de la biologie des tumeurs, permettant d'identifier des anomalies moléculaires, actionnables ou pas, que l'on pourrait cibler spécifiquement par des molécules thérapeutiques (Fig. 1). Actuellement, il existe plusieurs molécules qui ciblent ces anomalies moléculaires des cancers du poumon et qui sont devenues des traitements standards des patients atteints de cancers bronchiques avancés ou métastatiques. L'intérêt de ces

nouveaux traitements bioguidés est la possibilité de sélectionner les patients susceptibles d'avoir des taux de réponse très élevés et des toxicités nettement inférieures à celles des anciens traitements standards. Les oncologues thoraciques utilisent désormais le profil moléculaire des tumeurs, et plus récemment également la détection de ces anomalies dans le sang, pour sélectionner les patients qui bénéficient de ces traitements bioguidés. Dans cet article, nous allons revoir les traitements qui ciblent des anomalies moléculaires des cancers pulmonaires.

■ Anti-angiogéniques

L'angiogenèse est un phénomène physiologique consistant en la formation de nouveaux vaisseaux à partir d'un réseau vasculaire préexistant. La néoangiogenèse est également un facteur important dans le processus de croissance tumorale, permettant aux cellules tumorales un meilleur accès aux nutriments et à l'oxygène nécessaires à l'augmentation du volume tumoral [1]. La régulation de l'angiogenèse est un processus complexe mettant en balance plusieurs facteurs proangiogéniques dont le *vascular-endothelial growth factor* (VEGF), le *platelet-derived growth factor* (PDGF), le *fibroblast growth factor* (FGF) et des angiopoïétines [2] et anti-angiogéniques. Parmi ces facteurs, le plus étudié est le VEGF, famille de glycoprotéines se liant aux récepteurs au VEGF (VEGFR). La liaison au VEGFR entraîne une dimérisation et une activation de celui-ci induisant l'activation de voies de signalisation intracytoplasmiques responsables de la survie, la prolifération et la migration des cellules endothéliales [3]. Afin de contrer ce phénomène, de nombreuses molécules anti-angiogéniques ont été développées et étudiées pour le traitement des tumeurs solides dont le cancer bronchique. Parmi ces molécules, certaines sont des anticorps monoclonaux ciblant le VEGF, le VEGFR ou des composantes de la membrane cellulaire. D'autres sont des inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles inhibant les récepteurs au VEGF, PDGF et FGF mais également les protéines intracytoplasmiques impliquées dans l'angiogenèse [4].

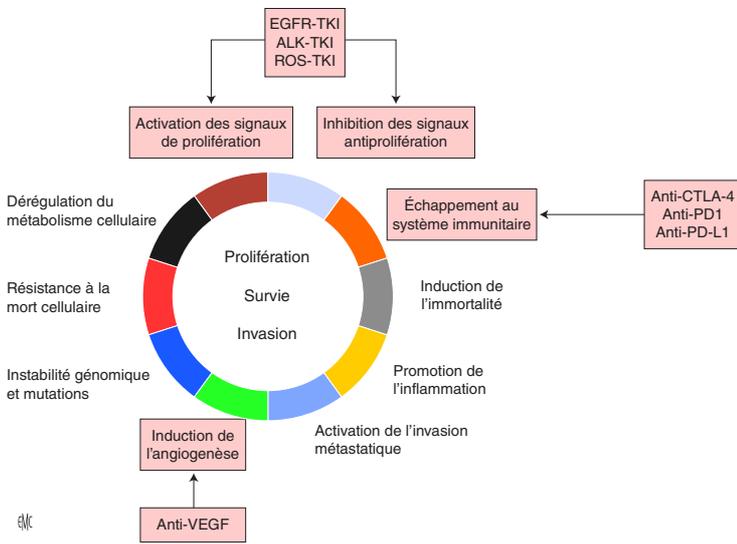


Figure 1. Caractéristiques des cellules cancéreuses et cibles validées en oncologie thoracique. EGFR-TKI : inhibiteur de tyrosine kinase de l'epidermal growth factor receptor ; ALK-TKI : inhibiteur de tyrosine kinase d'anaplastic lymphoma kinase ; ROS-TKI : inhibiteur de tyrosine kinase de ROS 1 ; CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 ; PD 1 : programmed cell death 1 ; PD-L1 : programmed cell death ligand 1 ; VEGF : vascular-endothelial growth factor.

Bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal ciblant le VEGF A et a été pendant longtemps le seul anti-angiogénique validé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Il a d'abord été étudié en première ligne en association avec la chimiothérapie. Deux études de phase III ont en effet évalué la combinaison du bévacizumab à une chimiothérapie standard en comparaison avec la chimiothérapie seule. Dans l'étude ECOG 4599, les auteurs ont montré une amélioration significative du taux de réponse objective (TRO), de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) dans le bras avec bévacizumab 15 mg/kg [5]. Dans l'étude AVAiL, deux posologies de bévacizumab étaient évaluées (7,5 mg/kg et 15 mg/kg). Les TRO et SSP étaient plus élevés dans les bras avec bévacizumab en comparaison avec le bras chimiothérapie seule [6]. Cependant, dans cette étude, la survie globale n'était pas significativement augmentée [7]. Ces deux études ont permis au bévacizumab l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en première ligne thérapeutique des CBNPC de stade avancé non épidermoïdes en association avec un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. Toujours en première ligne, des essais cliniques de phase II suggèrent l'efficacité de l'association du bévacizumab avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) de première génération en comparaison avec les EGFR-TKI seuls chez les patients ayant un CBNPC de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR [8]. Des études de phase III sont en cours.

Le design de ces essais de première ligne prévoyait un traitement de maintenance par bévacizumab après la première ligne. Par conséquent, le bévacizumab est aussi indiqué en maintenance chez les patients atteints de CBNPC avancé ne progressant pas après une première ligne thérapeutique associant un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine et du bévacizumab. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'association d'une autre molécule au bévacizumab en maintenance. L'étude ATLAS a montré que l'association de l'erlotinib au bévacizumab améliorait la SSP et la SG en comparaison avec le bévacizumab seul [9]. Dans l'étude AVAPERL, l'ajout du pémétrexed au bévacizumab a permis une amélioration de la SSP sans modification significative de la SG en comparaison avec le bévacizumab seul [10, 11]. Malgré un design différent, l'étude PointBreak a trouvé des résultats similaires [12]. En l'absence de preuve d'amélioration significative de la SG, les combinaisons ne sont pas devenues un standard thérapeutique et seul le bévacizumab en monothérapie est validé pour le traitement de maintenance.

Dans les autres indications (traitement de deuxième ligne ou plus des CBNPC de stade IV, traitement néoadjuvant des CBNPC localisés), malgré des études de phase II parfois prometteuses, le bévacizumab n'est pas indiqué.

En termes de toxicité, le bévacizumab a fait l'objet d'une étude de phase IV objectivant un taux bas d'effets secondaires de grade supérieur ou égal à 3 avec 8 % d'événements thromboemboliques, 6 % d'hypertension artérielle, 4 % de saignements dont 1 % d'hémorragie pulmonaire et 3 % de protéinurie [13]. Dans les études initiales de phase II, les hémoptysies étaient plus fréquentes pour les CBNPC épidermoïdes. Pour cette raison, le bévacizumab n'est approuvé que pour le traitement des CBNPC à prédominance non épidermoïde.

Enfin, l'efficacité du bévacizumab a été étudiée dans des populations particulières. En effet, des études de sous-groupe de l'essai ECOG 4599 n'ont pas trouvé d'amélioration significative de la survie dans le bras bévacizumab chez les patients âgés de plus de 65 ans [5]. Par ailleurs, les patients avec métastases cérébrales étaient initialement systématiquement exclus des essais randomisés par peur d'un risque hémorragique accru. Depuis, plusieurs essais de phase II ont été publiés. L'essai PASSEPORT a évalué la tolérance du bévacizumab dans une population de patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales prétraitées. Sur les 115 patients inclus, aucune hémorragie cérébrale de grade supérieur ou égal à 2 n'a été recensée [14]. L'étude BRAIN a étudié le bévacizumab chez les patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales non traitées. Sur les 91 patients inclus, un seul cas d'hémorragie intracrânienne a été rapporté, et l'évolution a été rapidement favorable, sans séquelle résiduelle [15]. Des réponses intracrâniennes ont également été décrites sous bévacizumab. L'ajout du bévacizumab serait donc également une option intéressante dans la sous-population de patients atteints de CBNPC avec métastases cérébrales.

Autres anti-angiogéniques

Plusieurs anti-angiogéniques ont également été testés dans le traitement du CBNPC. Parmi eux, seules deux molécules ont fait la preuve de leur efficacité dans des études randomisées et ont été approuvées par les autorités américaines (Food and Drug Association [FDA]) et européennes (European Medicine Agency [EMA]). Le ramucirumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGFR2. L'essai de phase III REVEL a étudié le ramucirumab en association avec une chimiothérapie de type docétaxel en

Tableau 1.

Études randomisées de phase III démontrant l'intérêt des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de première génération d'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) dans les cancers bronchiques non à petites cellules EGFR mutés en premières lignes thérapeutiques en comparaison avec la chimiothérapie.

Études	Race	Nombre de patients avec une mutation d'EGFR	Résultats ITK d'EGFR versus chimiothérapie			
			ITK d'EGFR	Type de chimiothérapie	TRO (%)	SSP (mois)
IPASS [20]	Asiatiques	261	Géfitinib (n = 132)	Carboplatine/paclitaxel (n = 129)	71/47	9,5/6,3 HR = 0,48
WJTOG3405 [21]	Asiatiques	117	Géfitinib (n = 58)	Cisplatine/docétaxel (n = 59)	62/32	98,2/6,3 HR = 0,49
NEJ002 [22]	Asiatiques	228	Géfitinib (n = 114)	Carboplatine/paclitaxel (n = 114)	74/31	10,8/5,4 HR = 0,30
OPTIMAL [23]	Asiatiques	154	Erlotinib (n = 82)	Carboplatine/gemcitabine (n = 72)	83/36	13,1/4,6 HR = 0,37
EURTAC [24]	Caucasiens	173	Erlotinib (n = 86)	Doubléts à base de platine (n = 87)	71/47	9,58/5,5 HR = 0,37
LUX-LUNG 3 [25]	Caucasiens	345	Afatinib (n = 230)	Cisplatine/pémétréxed (n = 115)	56/23	11,1/6,9 HR = 0,58
ENSURE [28]	Asiatiques	217	Erlotinib (n = 110)	Cisplatine/gemcitabine (n = 107)	63/34	11,0/5,5 HR = 0,34
LUX-LUNG 6 [27]	Asiatiques	364	Afatinib (n = 242)	Cisplatine/gemcitabine (n = 122)	67/23	11,0/5,6 HR = 0,28

TRO : taux de réponse objective ; SSP : survie sans progression ; HR : hazard ratio.

comparaison avec le docétaxel seul chez les patients atteints de CBNPC de stade IV en deuxième ligne thérapeutique, tous types histologiques confondus. L'ajout du ramucirumab a permis un allongement significatif de la SG [16].

Le nintédanib est un inhibiteur d'angiokinase multicible. L'essai LUME-Lung 1 a également étudié l'association du nintédanib avec le docétaxel sur le même *design*. Alors que la SSP était significativement plus longue dans le bras nintédanib, la SG n'était pas différente dans la population générale. En revanche, dans le sous-groupe de patients avec adénocarcinome bronchique, la SG était significativement plus longue dans le bras nintédanib [17].

Pour le moment, ces deux molécules n'ont pas d'AMM.

Les anti-angiogéniques sont donc une pierre angulaire dans le traitement des CBNPC de stade IV. Seul le bévécizumab a une AMM française pour le traitement de première ligne thérapeutique puis de maintenance des CBNPC non épidermoïdes. À l'heure actuelle, aucun biomarqueur prédictif de l'efficacité des anti-angiogéniques n'a pu être identifié pour améliorer l'efficacité et la sélection des patients recevant ces traitements.

■ Inhibiteurs des signaux de prolifération

Mutations de l'« epidermal growth factor receptor »

Le traitement du cancer du poumon a radicalement évolué il y a dix ans, suite à la découverte des mutations activatrices de l'*EGFR* comme *driver* oncogénique, et de leur rôle prédictif de sensibilité des EGFR-TKI dans les CBNPC qui portent ces mutations [18]. Les mutations d'*EGFR* sont plus fréquentes chez les patients asiatiques (40 à 50 %) que chez les Caucasiens (10 à 20 %), chez les non-fumeurs que chez les fumeurs et chez les femmes que chez les hommes. Par ailleurs, ces mutations sont plus fréquemment détectées dans les adénocarcinomes (50 % chez les patients asiatiques et 25 % chez les autres patients), ceci incluant les carcinomes adénoquameux, mais elles sont très rares dans les carcinomes épidermoïdes (5 %) [19]. Au total, 90 % des mutations activatrices d'*EGFR* sont des délétions de l'exon 19 (principalement delE746-A750) et des mutations ponctuelles de l'exon 21 (L858R) [19]. Le TRO est de 68 % et la SSP est de 12 mois chez les patients atteints de CBNPC avec mutation activatrice d'*EGFR* [20]. Plusieurs études randomisées de phase III ont ainsi démontré la supériorité des

EGFR-TKI (géfitinib, erlotinib ou afatinib) en comparaison avec la chimiothérapie chez ces patients [20-27]. Les principales données de ces études sont résumées dans le Tableau 1 [20-25, 27, 28] et ces trois molécules ont l'AMM.

Par conséquent, la recherche des mutations d'*EGFR* est réalisée en routine au diagnostic pour choisir la première ligne thérapeutique chez tous les patients avec un CBNPC non épidermoïde et non neuroendocrine. Lorsque ces tumeurs présentent une mutation activatrice, les patients reçoivent un EGFR-TKI (géfitinib, erlotinib ou afatinib) en première ligne de traitement.

Après une réponse initiale ou une stabilisation de la maladie de plusieurs mois, la grande majorité des tumeurs présentant une mutation activatrice d'*EGFR* développe une résistance. Une mutation de T790M d'*EGFR*, provoquant un blocage stérique du site de fixation des EGFR-TKI de première et deuxième génération, a été identifiée comme l'un des mécanismes de résistance acquise secondairement à un traitement par EGFR-TKI dans plus de 50 % des cas [29]. Une troisième génération d'EGFR-TKI, dont l'osimertinib, a été développée et a démontré un taux de réponse très haut chez les patients dont la tumeur présentait une mutation T790M d'*EGFR* [30]. D'autres mécanismes de résistance aux EGFR-TKI de première et de deuxième génération ont été mis en évidence : une transformation histologique en carcinome bronchique à petites cellules, des mutations de *KRAS*, des amplifications de *c-MET*, des amplifications d'*HER2*, une expression élevée de l'*insuline-like growth factor 1 receptor* (*IGF1R*) et des polymorphismes de *BIM*.

Pour la prescription de l'osimertinib, en accord avec l'AMM, la détection de la mutation T790M est indispensable. Dès lors, il est nécessaire de réaliser des analyses moléculaires lors de la rechute et rebiospiser le tissu tumoral est souvent difficile. Une approche non invasive pour détecter les anomalies moléculaires a alors été développée : la recherche des anomalies moléculaires via les biopsies liquides, dans le sang, et particulièrement dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) circulant. Cette technique non invasive offre la possibilité d'analyser des échantillons successifs au cours des différentes étapes thérapeutiques. C'est donc une alternative très attractive à la biopsie tissulaire à la rechute. Très rapidement, l'utilisation de la biopsie liquide pour détecter la présence de la mutation T790M lors du développement d'une résistance acquise aux EGFR-TKI est devenue une option [31]. La sensibilité de la détection de T790M dans l'ADN circulant varie entre 40 et 70 % selon la technique utilisée. Comme la sensibilité est relativement basse, le risque de faux négatifs est important et, par conséquent, tout résultat négatif doit engendrer la recherche de la mutation

T790M dans le tissu tumoral via une nouvelle biopsie. Notons que la détection des mutations activatrices d'*EGFR* est également possible dans l'ADN circulant avec une sensibilité de 60 à 70 %^[32]. La biopsie liquide n'est pas le test standard en première ligne thérapeutique, mais elle peut être utilisée dans des cas particuliers comme lorsqu'il n'y a pas de tissu tumoral pour des raisons techniques et/ou que le patient n'est pas capable de supporter la biopsie.

Réarrangements du gène « anaplastic lymphome kinase » (*ALK*)

En 2007, le réarrangement d'*ALK* a été identifié comme un biomarqueur prédisant des taux de réponse et de survie très élevés des patients sous crizotinib, un ALK-TKI de première génération^[33]. Les réarrangements les plus fréquents d'*ALK* sont une inversion du bras court du chromosome 2, résultant en une protéine de fusion avec la protéine *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (*EML4*), activée constitutivement. D'autres partenaires de fusion d'*ALK* ont été décrits, parmi lesquels *KIF5B-ALK* et *TFG-ALK*, où la fusion se produit avec un segment de chromosome différent. La prévalence des réarrangements d'*ALK* est de 2 à 7 % parmi les patients avec un CBNPC. Ils sont plus fréquents chez les non-fumeurs et chez les patients jeunes, et dans les adénocarcinomes que dans les autres types histologiques de CBNPC^[19]. Contrairement aux mutations d'*EGFR*, les réarrangements d'*ALK* ne sont pas associés au sexe des patients ni à leur origine ethnique. Pour les patients avec un CBNPC présentant un réarrangement d'*ALK*, le crizotinib est significativement plus efficace que la chimiothérapie en termes de TRO (65 % versus 20 %, $p < 0,001$) et SSP (7,7 versus 3,0 mois ; hazard ratio [HR] 0,49 ; $p < 0,001$) en deuxième ligne thérapeutique^[34]. Il en est de même en première ligne thérapeutique en termes de SSP (10,9 versus 7,0 mois, HR 0,45 ; $p < 0,001$)^[35] et le crizotinib à l'AMM dans ces deux indications.

Des mécanismes de résistance ont été identifiés chez les patients présentant un CBNPC *ALK* réarrangé et traités par crizotinib. Plusieurs mutations secondaires ont été mises en évidence dans ces cas de résistances acquises au crizotinib parmi lesquelles L1152R, C1156Y, F1174L, L1196M, L1198P, D1203N, et G1269A^[36]. Les autres mécanismes de résistance aux ALK-TKI de première génération impliquent des activations d'autres voies métaboliques et des mutations d'autres gènes parmi lesquels des mutations d'*EGFR* ou de *KRAS* ou des amplifications de *MET*. Plus récemment une deuxième génération d'ALK-TKI a été développée, dont le cériatinib, l'alectinib, le brigantini, le lorlatinib. Seul le cériatinib à l'AMM aujourd'hui, montrant des hauts taux de réponse après échec du crizotinib chez les patients avec un CBNPC avec réarrangement d'*ALK*^[37]. Il n'y a pas de recommandation de tester les mutations d'*ALK* ou les autres mécanismes de résistance pour prescrire le traitement de deuxième ligne lorsque les patients avec un CBNPC avec un réarrangement d'*ALK* progressent sous crizotinib.

Récemment les ALK-TKI de deuxième génération ont été testés en première ligne thérapeutique et montrent un bénéfice encore plus large qu'avec ceux de première génération. À l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016, l'étude J-ALEX, comparant l'alectinib au crizotinib en première ligne, a été présentée avec des TRO de 85,4 % versus 70,2 % pour l'alectinib et le crizotinib, respectivement, et une SSP significativement supérieure avec l'alectinib (HR 0,34, intervalle de confiance [IC] 95 % [0,17–0,71]). L'étude ASCEND 4 rapporte une SSP de 16,6 mois dans le groupe cériatinib versus 8,1 mois dans le groupe chimiothérapie (HR 0,55 ; $p < 0,00001$)^[38].

Actuellement, la recherche du réarrangement d'*ALK* est réalisée en routine au diagnostic pour choisir la première ligne thérapeutique chez tous les patients avec un CBNPC non épidermoïde et non neuroendocrine. Lorsque ces tumeurs présentent un réarrangement d'*ALK*, le crizotinib est recommandé en première ligne thérapeutique et le cériatinib en deuxième ligne. Au vu des résultats de l'étude ASCEND 4, le cériatinib deviendra très probablement une option en première ligne élémentaire.

Autres cibles moléculaires

D'autres cibles moléculaires ont été identifiées dans les adénocarcinomes bronchiques, parmi lesquelles des réarrangements de *RET* et *ROS1*, des mutations de *PIK3CA*, de *BRAF*, *HER2* et de l'exon 14 de *MET* et les amplifications de *MET*. De nouvelles molécules ont été développées et sont actuellement évaluées dans le monde contre ces *drivers* oncogéniques. Le crizotinib a été approuvé par la FDA chez les patients qui présentent un CBNPC avec un réarrangement de *ROS1*^[39, 40]. Récemment, un bénéfice du cabozantinib a été montré chez les patients qui présentent un CBNPC avec une fusion de *RET*^[41]. L'alectinib est également actif contre les CBNPC qui ont une fusion de *RET*^[42]. Le dabrafénib^[43], le vémarafénib^[44] et l'association de dabrafénib et tramétinib^[45] sont très actifs dans les CBNPC avec la mutation V600E de *BRAF*. Ces molécules devraient avoir l'AMM en 2017. Des réponses aux anti-*HER2*, dont le trastuzumab, ont été rapportées chez les patients avec un CBNPC présentant une mutation de l'exon 20 de *HER2*^[46]. Les résultats récents montrent également des réponses cliniques majeures avec le crizotinib pour les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'exon 14 de *MET*^[47]. Dès lors, chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde et non neuroendocrine, les fusions de *ROS1* et de *RET* et les mutations de *HER2*, de *BRAF* et de l'exon 14 de *MET* devraient être évaluées quand il reste du matériel biologique. Il n'y a pas de traitement disponible pour les patients avec un CBNPC muté sur *PIK3CA*, *TP53* ou *KRAS* : la recherche de ces mutations n'est donc pas recommandée en routine, mais seulement dans le cadre de panels multiplexés si le patient peut être inclus dans des études cliniques basées sur la présence de ces biomarqueurs.

Tests des biomarqueurs pour la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules

Actuellement, il est recommandé de tester la présence de mutations d'*EGFR* et de réarrangement d'*ALK* au diagnostic pour tous les patients présentant un CBNPC non épidermoïde et non neuroendocrine. En cas d'absence de ces anomalies, on recherche les fusions de *ROS1* et de *RET* et les mutations de *HER2*, de *BRAF* et de l'exon 14 de *MET*.

Afin de standardiser les méthodes de tests moléculaires, des associations internationales parmi lesquelles le College of American Pathologists (CAP), l'International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) et l'Association of Molecular Pathologists (AMP) ont publié des recommandations pour les tests moléculaires au diagnostic chez tous les patients avec un CBNPC au stade avancé de type adénocarcinome, carcinome à larges cellules ou carcinome avec une composante d'adénocarcinome^[19]. Chez ces patients, les mutations d'*EGFR* et les réarrangements d'*ALK* devraient être recherchés, en utilisant le tissu le plus accessible (tumeur primaire ou métastases). Les méthodes pré-analytiques (préparation du tissu) et analytiques (détection de la mutation) sont décrites dans ces recommandations. Les tumeurs des patients qui présentent un CBNPC avancé de type purement épidermoïde sont testées pour les mutations d'*EGFR* et d'*ALK* aussi lorsqu'ils présentent des caractéristiques cliniques spécifiques fréquentes avec ces mutations, c'est-à-dire lorsqu'ils sont non-fumeurs ou fumeurs légers^[19].

L'hétérogénéité tumorale n'est actuellement pas prise en compte dans la prise en charge de nos patients. Pourtant, les tumeurs sont hétérogènes dans l'espace (au sein de la tumeur primaire et entre les différents sites métastatiques) et dans le temps (entre le diagnostic et les différentes étapes thérapeutiques)^[48, 49]. À cause de l'hétérogénéité tumorale, les tumeurs des patients qui sont négatives au diagnostic moléculaire peuvent être en fait faussement négatives et la réalisation des analyses moléculaires sur plusieurs échantillons prélevés à des endroits différents pourrait permettre de détecter les anomalies moléculaires. Une option actuellement pour éviter de devoir réaliser de multiples prélèvements tissulaires invasifs chez les patients est d'utiliser le sang du patient au lieu du tissu, car il pourrait bien représenter

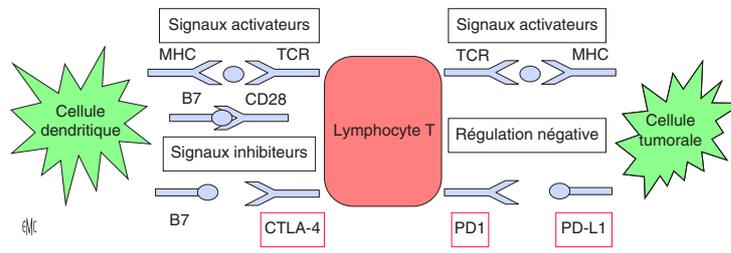


Figure 2. Signaux activateurs et inhibiteurs de l'immunité antitumorale. TCR : *T cell receptor* ; CTLA-4 : *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* ; PD 1 : *programmed cell death 1* ; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*.

l'hétérogénéité des tumeurs [50]. Par ailleurs, à cause de la pression thérapeutique et de l'évolution naturelle des tumeurs au cours du temps, il est nécessaire de rebiopsier les patients à la rechute pour choisir le traitement adéquat. Ces rebiopsies peuvent être difficiles à réaliser et, dans ce cas également, l'analyse du sang représente une alternative intéressante [51]. Lorsqu'il est possible de réaliser un prélèvement tissulaire, l'échantillon est préférentiellement prélevé au sein de sites qui progressent plutôt que de biopsier n'importe quel site en ne tenant pas compte de leur évolution. Enfin, la détection de multiples altérations moléculaires potentiellement *drivers* oncogéniques existe et se présentera de plus en plus fréquemment avec l'utilisation de panel de séquençages de nouvelle génération testant de grands nombres de gènes dans les tumeurs [52]. Par conséquent, lorsque plusieurs *drivers* oncogéniques sont détectés simultanément dans une tumeur, il faut déterminer quel est ou sont le(s) *driver(s)* oncogénique(s) et quelle(s) molécule(s) thérapeutique(s) bioguidée(s) devront être prescrite(s), avec éventuellement l'administration de combinaisons thérapeutiques ou de traitements ciblés séquentiels. Actuellement, en recherche, des modèles de xénogreffes tumorales murines dérivés directement des patients peuvent être utilisés dans ce but [53] mais aucune technique validée et utilisable en routine ne permet de répondre à cette question.

Cancers bronchiques à petites cellules

Très peu de données moléculaires sont disponibles dans les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) car ils sont rarement résectionnés chirurgicalement et, par conséquent, sont rarement disponibles en tumorotheque. Des résultats encourageants ont néanmoins été présentés récemment concernant le rovalpitumab tesirine (RovaT), un anticorps anti-DDL3 combiné avec un agent anticancéreux cytotoxique, le pyrrolbenzodiazépine dimer, qui crée des cassures de l'ADN. Environ deux tiers des patients qui présentent un CBPC ont une haute expression de DDL3 dans les cellules tumorales. Dans une étude de phase I, 39 % des patients avec un CBPC récidivant avec un niveau élevé d'expression de DDL3 ont répondu au RovaT [54].

■ Immunothérapie

L'immunité antitumorale repose à la fois sur l'immunité innée et l'immunité acquise. Les lymphocytes T cytotoxiques (LTC) sont la pierre angulaire de cette réponse immunitaire antitumorale [55]. L'immunité acquise se décompose en deux étapes : la phase initiatrice où les cellules présentatrices d'antigène interagissent avec les LTC et une phase effectrice où les LTC interagissent avec les cellules tumorales (Fig. 2). Chacune de ces étapes d'interaction cellulaire met en balance des signaux activateurs et inhibiteurs de l'immunité antitumorale. Dans la phase initiatrice, les signaux activateurs reposent sur le *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) à la surface des LTC. Dans la phase effectrice, les signaux activateurs reposent sur le *programmed cell death 1* (PD 1) à la surface des LTC et son ligand le *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) à la surface des cellules cancéreuses [56]. Les cellules cancéreuses pulmonaires ont la capacité d'échapper au système immunitaire par plusieurs mécanismes complexes dont l'activation de ces signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire antitumorale.

Tableau 2.

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en développement dans le cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

Molécule	Cible	Ligne	Développement
Ipilimumab	CTLA-4	1	Phase III
Tremelimumab	CTLA-4	2	Phase II
Nivolumab	PD 1	≥ 2	AMM
		1	Phase III négative
Pembrolizumab	PD 1	≥ 2	AMM
		1	Phase III positive
Durvalumab	PD-L1	≥ 2	Phase II/III
Atezolizumab	PD-L1	≥ 2	Phase III positive
Avelumab	PD-L1	≥ 2	Phase III

AMM : autorisation de mise sur le marché ; CTLA-4 : *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* ; PD 1 : *programmed cell death 1* ; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*.

L'avènement de l'immunothérapie a révolutionné le traitement et la survie de cancers réputés immunogènes comme le mélanome [57] et le cancer du rein [58]. En ce qui concerne le cancer bronchique, les premières molécules d'immunothérapie développées étaient des vaccins. Plusieurs d'entre eux (anti-MAGE-A3, anti BLP25, belagenpumatucel-L) ont même fait l'objet d'études de phase III qui se sont toutes avérées négatives [59-61]. Plus récemment, le développement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a modifié la stratégie thérapeutique des patients atteints de cancers bronchiques métastatiques. Parmi ces inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, on trouve plusieurs classes thérapeutiques : les anti-CTLA-4, les anti-PD 1 et les anti-PD-L1. Les molécules en cours de développement dans le cancer bronchique sont présentées dans le Tableau 2.

Anti-« cytotoxic T lymphocyte antigen 4 »

Le CTLA-4 est une molécule exprimée par les LTC activés par les cellules présentatrices d'antigène en présence d'antigènes tumoraux. L'augmentation de l'expression du CTLA-4 avec l'aide du *transforming growth factor beta* (TGF-β) est un des mécanismes d'échappement des cellules tumorales au système immunitaire. L'ipilimumab et le tremelimumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le CTLA-4 développés dans le traitement des cancers. L'ipilimumab a fait l'objet d'une étude de phase II randomisée avec trois bras de traitement de première ligne des CBNPC de stade IV : un bras contrôle (chimiothérapie plus placebo), un bras ipilimumab concomitant et un bras ipilimumab séquentiel. La SSP et la SG étaient plus longues dans le bras ipilimumab séquentiel que dans les autres bras [62]. Les mêmes résultats ont été obtenus chez des patients atteints de CBPC [63]. Une étude de phase III est donc en cours pour confirmer ces résultats prometteurs. Le tremelimumab a été évalué en maintenance après quatre cycles de chimiothérapie de première ligne des CBNPC de stade IV en comparaison avec les soins de support seuls. La SSP était plus élevée dans le bras tremelimumab avec un taux de toxicité de grade 3/4 de 20 % [55]. Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés et le tremelimumab n'est plus étudié en monothérapie dans le traitement du CBNPC.

Anti-« programmed cell death 1 »

Le PD 1 est exprimé à la surface des LTC et participe au signal inhibiteur de la phase effectrice de l'immunité antitumorale. Les anti-PD 1 sont les premières molécules d'immunothérapie à avoir eu l'AMM en France dans le traitement des CBNPC de stade IV.

Le nivolumab a d'abord été évalué en deuxième et troisième ligne thérapeutique après échec d'une chimiothérapie à base de sel de platine. Les essais de phase III CheckMate 017 (CBNPC épidermoïdes) et 057 (CBNPC non épidermoïdes) ont été réalisés sur le même modèle, comparant le nivolumab en monothérapie avec le docétaxel. Ces deux études ont montré une amélioration de la SG avec le nivolumab [64, 65]. Le profil de tolérance était également meilleur dans le bras nivolumab. Ces deux études ont donc permis l'AMM du nivolumab à partir de la deuxième ligne thérapeutique des CBNPC de stade avancé. Par ailleurs, dans ces deux études, l'intérêt de la mesure de l'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales comme facteur prédictif d'efficacité du nivolumab a été évalué. Si dans les carcinomes épidermoïdes le PD-L1 n'était pas un facteur prédictif, dans les adénocarcinomes l'efficacité du nivolumab était supérieure chez les patients avec expression tumorale de PD-L1 quel que soit le seuil de positivité choisi [64, 65]. Enfin, le nivolumab a été évalué en première ligne thérapeutique en comparaison avec la chimiothérapie dans l'étude de phase III CheckMate 026 (NCT02041533). Les résultats de cette étude sont négatifs, ne montrant pas de bénéfice de survie dans le bras nivolumab.

Le pembrolizumab est le deuxième anti-PD 1 à avoir été évalué dans le traitement de deuxième ligne des CBNPC métastatiques. L'étude Keynote 010 a comparé le pembrolizumab en monothérapie au docétaxel dans cette indication, chez les patients exprimant le PD-L1 sur au moins 1 % des cellules tumorales. Deux doses de pembrolizumab étaient évaluées (2 mg/kg et 10 mg/kg). La SG était meilleure avec le pembrolizumab à 2 mg/kg et 10 mg/kg en comparaison avec le docétaxel [66]. Le pembrolizumab a donc une AMM chez les patients atteints de CBNPC de stade IV exprimant le PD-L1. L'expression de PD-L1 semble en effet être un bon marqueur de l'efficacité du pembrolizumab, qui augmente avec le niveau d'expression de PD-L1. Le pembrolizumab a donc été étudié en monothérapie en première ligne en comparaison avec la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC avec expression de PD-L1 par au moins 50 % des cellules tumorales. La SG et la SSP étaient significativement plus longues dans le bras pembrolizumab en comparaison avec la chimiothérapie dans cette indication : SG à six mois = 80,2 versus 72,4 mois respectivement (HR = 0,60 [0,41-0,89] ; $p = 0,005$) [67].

Anti-« programmed cell death ligand 1 »

Atezolizumab, durvalumab et avelumab sont trois anticorps monoclonaux ciblant le PD-L1 exprimé à la surface des cellules tumorales en cours de développement dans le traitement du CBNPC. L'atezolizumab a fait l'objet d'une étude de phase III (l'essai OAK) où il était évalué en monothérapie en comparaison avec le docétaxel chez des patients atteints de CBNPC de stade IV en deuxième et troisième ligne thérapeutique. La SG était meilleure dans le bras recevant l'atezolizumab [68]. Dans cet essai,

l'efficacité de l'atezolizumab était indépendante de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales ou par les cellules immunitaires.

Pour le durvalumab et l'avelumab, des études de phase III sont en cours et leurs résultats sont attendus prochainement.

Toxicité

L'avènement de ces nouvelles molécules a entraîné la découverte de nouveaux profils de toxicité. En effet, si en général les toxicités tous grades confondus sont beaucoup moins importantes avec l'immunothérapie qu'avec la chimiothérapie [65-68], en revanche, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont responsables de toxicités immunes comme les dysthyroïdies, les hypophysites, les hépatites, les pancréatites, des pathologies dermatologiques ou des pneumopathies interstitielles. Si ces effets secondaires sont rares (moins de 10 % des cas en cas de monothérapie), elles peuvent être sévères et il est nécessaire de connaître leur existence et leur prise en charge spécifique [69].

Perspectives

La découverte des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a donc révolutionné la prise en charge des CBNPC métastatiques. Ils ont d'abord été testés en monothérapie chez les patients prétraités. Dans cette indication, deux molécules (anti-PD 1) ont une AMM en France : le nivolumab, indépendamment du taux d'expression de PD-L1 et le durvalumab chez les patients dont au moins 1 % des cellules tumorales exprime le PD-L1. Ces deux molécules sont en cours d'évaluation en monothérapie en première ligne thérapeutique et d'autres molécules (anti-PD-L1) sont également en voie de développement en monothérapie chez les patients prétraités. À ce jour, il semble être nécessaire d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité de ces molécules afin de sélectionner les patients susceptibles de tirer le plus de bénéfice de ces traitements. Ceci est surtout vrai pour les patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques. L'expression de PD-L1, d'abord présentée comme un biomarqueur prédictif d'efficacité des anti-PD 1 et des anti-PD-L1, ne semble pas suffisante pour toutes les molécules et son interprétation doit être protocolisée et harmonisée au sein des plates-formes de biologie moléculaire labellisées par l'Institut National du Cancer (INCa). De grandes disparités ont en effet été mises en évidence entre les différentes techniques d'immunohistochimie et les différents anticorps utilisés pour déterminer l'expression de PD-L1 [70].

Ces molécules sont également en cours d'évaluation dans d'autres tumeurs thoraciques (CBPC, mésothéliome) et dans d'autres indications. Ils sont en effet évalués en traitement périopératoire des CBNPC localisés ou en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie pour les CBNPC localement avancés. Enfin, toutes ces molécules sont maintenant évaluées en combinaison avec d'autres molécules (chimiothérapie, thérapie ciblée ou autre inhibiteur de points de contrôle immunitaires). C'est le cas notamment du durvalumab, qui a fait l'objet d'une étude de phase Ib en association avec l'osimertinib [71] et d'une étude de phase III en association avec le tremelimumab [72], ou du nivolumab, étudié en association avec l'ipilimumab dans de

Tableau 3. Thérapies moléculaires ciblées ayant une autorisation de mise sur le marché en France.

Type	Molécule	Ligne	Indications
Anti-angiogénique	Bévacizumab	1 et maintenance	CBNPC non épidermoïde
Thérapie ciblée	Erlotinib	1	CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR
Thérapie ciblée	Géfitinib	1	CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR
Thérapie ciblée	Afatinib	1	CBNPC avec mutation activatrice d'EGFR
Thérapie ciblée	Osimertinib	1 et plus	CBNPC mutation T790M d'EGFR
Thérapie ciblée	Crizotinib	1	CBNPC avec réarrangement d'ALK
Thérapie ciblée	Céritinib	2	CBNPC avec réarrangement d'ALK
Immunothérapie	Nivolumab	2 et plus	CBNPC
Immunothérapie	Pembrolizumab	2 et plus	CBNPC PD-L1 positif

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1* ; EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; ALK : *anaplastic lymphoma kinase*.

nombreuses indications. Ces combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires avec d'autres molécules vont probablement voir le jour prochainement dans l'arsenal thérapeutique des CBNPC.

■ Conclusion

La meilleure connaissance de la biologie des cancers bronchiques et le développement des thérapies moléculaires ciblées ont donc révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients. De nombreuses molécules ont en effet vu le jour au cours de la dernière décennie et ont maintenant une AMM en France (Tableau 3). Parmi ces molécules, certaines sont bioguidées, nécessitant la recherche de biomarqueurs prédictifs d'efficacité comme les mutations d'*EGFR*, les réarrangements d'*ALK* ou l'expression de PD-L1, complexifiant encore la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique. Ces tests biologiques peuvent se faire dans le tissu ou dans le sang dans certains cas et doivent être bien standardisés. De nouvelles molécules devraient voir le jour prochainement dans l'arsenal thérapeutique des cancers bronchiques permettant notamment de cibler des biomarqueurs émergents. De plus, de nombreuses études sont en cours évaluant l'intérêt de traitements combinés associant les thérapies ciblées entre elles, avec des molécules d'immunothérapie, des anti-angiogéniques, la chimiothérapie ou la radiothérapie. Enfin, la plupart de ces molécules sont validées dans la prise en charge des CBNPC avancés mais de nombreux progrès restent à faire pour la prise en charge des CBNPC localisés ou localement avancés ou pour le traitement des CBPC. Avec l'augmentation des biomarqueurs testés, il sera crucial de hiérarchiser ces tests et de privilégier les technologies épargnant le tissu.

Déclaration de liens d'intérêts : Docteur C. Mascaux : honoraires comme oratrice : Boehringer Ingelheim, Lilly, Bristol Myers Squibb, Roche ; frais pour assister à un congrès médical : Novartis, Roche ; honoraires en tant qu'expert : Roche. Docteur Tomasini : participation à des congrès : Lilly, Boehringer, Bristol Myer Squibb, Astra Zeneca, Roche, Novartis ; invitation à des conférences ponctuelles : Astra Zeneca, Roche, Bristol Myer Squibb.



■ Références

- Hoff PM, Machado KK. Role of angiogenesis in the pathogenesis of cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;**38**:825–33.
- Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003;**3**:643–51.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;**9**:669–76.
- Chu BF, Otterson GA. Incorporation of antiangiogenic therapy into the non-small-cell lung cancer paradigm. *Clin Lung Cancer* 2016;**17**:493–506.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;**355**:2542–50.
- Reck M, von Pawel J, Zatlokal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1227–34.
- Reck M, von Pawel J, Zatlokal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010;**21**:1804–9.
- Yoshida K, Yamada Y. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomized, multicenter, phase II study. *Transl Lung Cancer Res* 2015;**4**:217–9.
- Johnson BE, Kabbani F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;**31**:3926–34.
- Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;**31**:3004–11.
- Barlesi F, Scherpereel A, Gorbounova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;**25**:1044–52.
- Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;**31**:4349–57.
- Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010;**11**:733–40.
- Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;**27**:5255–61.
- Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAiN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res* 2015;**21**:1896–903.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucicirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;**384**:665–73.
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:143–55.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;**304**:1497–500.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;**8**:823–59.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;**361**:947–57.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;**11**:121–8.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;**362**:2380–8.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;**12**:735–42.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;**13**:239–46.
- Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;**31**:3327–34.

- [26] Wu Y-L, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;**26**:1883–9.
- [27] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:213–22.
- [28] Manaka K, Nakata M, Shimomura K, Rita RS, Maejima Y, Yoshida M, et al. Chronic exposure to valproic acid promotes insulin release, reduces KATP channel current and does not affect Ca²⁺ signaling in mouse islets. *J Physiol Sci* 2014;**64**:77–83.
- [29] Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;**2**:e73.
- [30] Jänne PA, Yang JC-H, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;**372**:1689–99.
- [31] Remon J, Caramella C, Jovelet C, Lacroix L, Lawson A, Smalley S, et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA. *Ann Oncol* 2017;**28**:784–90.
- [32] Jiang T, Ren S, Zhou C. Role of circulating-tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;**90**:128–34.
- [33] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;**448**:561–6.
- [34] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:2385–94.
- [35] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;**371**:2167–77.
- [36] Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;**18**:1472–82.
- [37] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;**370**:1189–97.
- [38] Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;**389**:917–29.
- [39] Shaw AT, Ou S-HI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;**371**:1963–71.
- [40] Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;**33**:992–9.
- [41] Sarfaty M, Moore A, Neiman V, Dudnik E, Ilouze M, Gottfried M, et al. RET Fusion lung carcinoma: response to therapy and clinical features in a case series of 14 patients. *Clin Lung Cancer* 2017;**18**:e223–32.
- [42] Lin JJ, Kennedy E, Sequist LV, Brastianos PK, Goodwin KE, Stevens S, et al. Clinical activity of alectinib in advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;**11**:2027–32.
- [43] Planchard D, Kim TM, Mazières J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;**17**:642–50.
- [44] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;**373**:726–36.
- [45] Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;**17**:984–93.
- [46] Mazières J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 2016;**27**:281–6.
- [47] Jorge SE, Schulman S, Freed JA, VanderLaan PA, Rangachari D, Kobayashi SS, et al. Responses to the multitargeted MET/ALK/ROS1 inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with MET amplification or MET exon 14 skipping mutation. *Lung Cancer* 2015;**90**:369–74.
- [48] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;**339**:1546–58.
- [49] Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *N Engl J Med* 2013;**368**:842–51.
- [50] Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;**10**:472–84.
- [51] Tsui DW, Berger MF. Profiling non-small cell lung cancer: from tumor to blood. *Clin Cancer Res* 2016;**22**:790–2.
- [52] Barlesi F, Mazières J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;**387**:1415–26.
- [53] Stewart EL, Mascaux C, Pham NA, Sakashita S, Sykes J, Kim L, et al. Clinical utility of patient-derived xenografts to determine biomarkers of prognosis and map resistance pathways in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015;**33**:2472–80.
- [54] Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, Ready N, Morgensztern D, Glisson BS, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase I study. *Lancet Oncol* 2017;**18**:42–51.
- [55] Aldarouish M, Wang C. Trends and advances in tumor immunology and lung cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;**35**:157.
- [56] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;**366**:2517–9.
- [57] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;**363**:711–23.
- [58] Liu KG, Gupta S, Goel S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. *Oncotarget* 2017;**8**:17313–27.
- [59] Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;**17**:822–35.
- [60] Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BL.P25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:59–68.
- [61] Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, Tan M, Juhász E, Ramlau R, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;**51**:2321–9.
- [62] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;**30**:2046–54.
- [63] Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;**24**:75–83.
- [64] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubs-kaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;**373**:123–35.
- [65] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;**373**:1627–39.
- [66] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1540–50.
- [67] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1823–33.
- [68] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**389**:255–65.

- [69] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dys-immune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;**27**: 559–74.
- [70] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 2017;**12**: 208–22.
- [71] Ahn MJ, Yang J, Yu H, Saka H, Ramalingam S, Goto K, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016;**11**(Suppl. 4):S115.
- [72] Planchard D, Yokoi T, McCleod MJ, Fischer JR, Kim YC, Ballas M, et al. A Phase III study of durvalumab (MED14736) with or without tremelimumab for previously treated patients with advanced NSCLC: rationale and protocol design of the ARCTIC study. *Clin Lung Cancer* 2016;**17**, 232–6.e1.

P. Tomasini.

F. Barlesi.

C. Mascaux (celine.mascaux@ap-hm.fr).

Service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, Hôpital Nord, Aix-Marseille Université, AP-HM, chemin des Bourrelly, 13915 Marseille cedex, France.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) U911, Center for Research in Oncobiology and Oncopharmacology (CRO2), Aix-Marseille Université, Marseille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Tomasini P, Barlesi F, Mascaux C. Thérapies moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC - Pneumologie* 2018;15(2):1-9 [Article 6-002-L-13].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique